28. Jahrgang. 1910.

Fortschritte der Medizin.

Unter Mitwirkung hervorragender Fachmänner
herausgegeben von
Professor Dr. G. Köster in Leipzig.
Priv.-Doz. Dr. v. Criegern in Leipzig.
Schriftleitung: **Dr. Rigler** in **Leipzig.**

Nr. 31. | **Erscheint wöchentlich zum Preise von 5 Mk. für das Halbjahr.** Verlag von **Georg Thieme, Leipzig.** | **4. August.**

Alleinige Inseratenannahme durch Max Gelsdorf, Annoncen-Bureau, Eberswalde bei Berlin.

Separat-Abdruck aus
„Fortschritte der Medizin“, Nr. 30-31, 1910.
Verlag von Georg Thieme, Leipzig.

Über den heutigen Stand der Krebsfrage.

(Mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Krebsuntersuchungen.)

Von Dr. **C. Da Fano,**
Assistent-Prosektor am Pathologischen Institut der Universität Groningen.

(Vortrag, gehalten am 21. April 1910 im Auftrag des Med. Fakultät-Vereins zu Groningen. Zur Erläuterung einiger Bashford'schen Diapositive.)

Meine Herren! Es ist das erstemal, daß ich die Ehre habe, in einer größeren Versammlung eine so schwierige Frage zu behandeln und nun überdies als Fremder in einer fremden Sprache. Ich verlasse mich auf Ihre Güte, mir meine mangelhafte Aussprache des Deutschen zu verzeihen und will meinerseits versuchen, möglichst deutlich zu sein.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, hier nochmals meinem Chef und Lehrer, Herrn Professor Reddingius, meinen besten Dank für seine Freundlichkeit, daß er heute sein Kollegienzimmer zur Verfügung stellen wollte, auszusprechen.

Da ich besonders die von Dr. Bashford geliehenen Diapositive erklären will und weil ich auf dem Gebiet der Krebsfrage, namentlich in Bashford's Laboratorium experimentell tätig gewesen bin, so werde ich hauptsächlich über einige im Londoner Institut gemachten Untersuchungen sprechen, ohne jedoch die sehr wertvollen Beiträge von anderen hervorragenden Forschern, wie Apolant Borrel, Ehrlich, Flexner, Fischer, Fichera, Foà, Jensen, Moreschi, Veratti u. a., zu vergessen.

Es scheint mir zweckmäßig, der Diapositiven-Demonstration einige Erklärungen allgemeinen Charakters vorhergehen zu lassen; dieselben sollen nur die Diapositive besser verständlich machen; auf technische Einzelheiten und auf feine Erörterungen kann ich jetzt nicht eingehen; das würde zu viel Zeit in Anspruch nehmen und dazu wäre eine große Anzahl mikroskopischer Präparate zur Erläuterung nötig.

Bevor ich aber auf mein eigentliches Thema eingehe, möchte ich betonen, daß die experimentellen Krebsuntersuchungen für die beiden wichtigsten Fragen der Krebslehre noch immer keine endgültige Lösung gefunden haben; weder eine genügende Erklärung des primären Ursprungs des Krebses, noch eine rationelle Heilungsmethode der Krankheit selbst ist bis jetzt gefunden. Die Entstehung des Krebses liegt noch im dunkeln. Von Heilungsmitteln darf man, mit Ausnahme von frühzeitigen, glücklichen, chirurgischen Tumor-Entfernungen, nicht im Ernst reden.

Eine Heilungsmethode ist auch nicht der Zweck experimenteller Krebsuntersuchungen. Im Laufe der Zeit wird sie dies vielleicht werden, vorläufig aber ist sie, wenn die Versuche selbst ihren wissenschaftlichen Charakter beibehalten sollen, auszuschließen.

Die experimentellen Krebsuntersuchungen beabsichtigen nur den Geschwulststudien neue Wege zu bahnen, denn es hat sich erwiesen, daß die einfache histopathologische Beobachtung nicht imstande war, viele Fragen, welche die Krebslehre betreffen, zu lösen. Die neuen, experimentellen Versuche liegen aber nicht außerhalb der pathologischen

Anatomie und der allgemeinen Pathologie; im Gegenteil, sie bilden eher einen wesentlichen Teil derselben und haben schon die Ergebnisse der morphologischen Beobachtung in vielen Hinsichten bestätigt und vervollständigt.

Die modernen Krebsuntersuchungen haben sich nicht darauf beschränkt, Mäusetumoren von einem Tier zum andern überzupflanzen, sondern sie haben auch unsere Aufmerksamkeit auf verschiedene die Krebslehre betreffenden Fragen allgemeinen Charakters gelenkt und uns angeregt, andere schon früher bearbeitete Probleme, von neuen Ausgangspunkten aus neu zu betrachten. So hat sich das Laboratorium in London die Aufgabe gestellt, die größtmögliche Anzahl statistischer Daten zu sammeln. Bashford hat mit Recht eingesehen, daß man sich auf die Ziffern der allgemeinen Statistiken nicht verlassen kann, weil hierin kein genügendes Gewicht auf den pathologischen Wert der einzelnen Zifferngruppen gelegt wird. Eine allgemeine Statistik der bösartigen Neubildungen für die ganze Bevölkerung eines Landes, sagte Bashford, kann, auch wenn das Alter, das Geschlecht, der Beruf usw. der Patienten angegeben wird, eine mehr oder weniger unvollständige Aufzählung, nicht von allen Krebsfällen, sondern von Krankheiten, die als Krebs betrachtet wurden, bilden. Um wertvolle, statistische Daten zu sammeln, schien es Bashford notwendig, sich an die Krankenhäuser zu wenden, nicht nur, um Nachricht über alle Fälle, die klinisch als Krebs diagnostiziert wurden, sondern auch über die Erfolge der Obduktionen und der mikroskopischen Untersuchungen zu erhalten. Aus der Vergleichung solcher Ergebnisse mit den klinischen Diagnosen zeigen sich die Verhältnisse zwischen der absoluten und relativen Häufigkeit des Krebses.

Durch die systematische Verwendung einer solchen Methode hat schon Bashford schätzenswerte Resultate erlangt. Es wurde zugleich festgestellt, daß die Möglichkeit, eine Neubildung während des Lebens zu erkennen davon abhängt, ob die krankhafte Körperregion vollständig physikalisch untersucht werden kann. Bashford's Statistiken beweisen die Notwendigkeit, die klinischen Diagnosen mittels mikroskopischer Untersuchungen festzustellen, weil der Krebs keine spezifische Symptomatologie hat und darum die Fehler der einzigen klinischen Diagnose unvermeidlich sind.

Bashford hat alle in englischen Krankenhäusern beobachteten Krebsfälle in drei Gruppen eingeteilt, je nachdem sie einer genaueren physikalischen Untersuchung leicht, schwer oder nicht zugänglich waren und konnte so feststellen, daß in der ersten Kategorie 92,1 %, in der zweiten 82 %, in der dritten nur 62,2 % richtig diagnostiziert wurden, d. h. respektive 8,9 %, 18 % und 37,8 % von allen Fällen wurden nicht diagnostiziert und außerdem wurden in jeder einzelnen Kategorie 7 %, 10,8 % und 9,3 % irrtümlich als Krebs diagnostiziert.

Die Untersuchungen des Imperial Cancer Research Fund haben noch eine andere noch mehr auffallende gemeinsame Eigenschaft der Krebskrankheit festgestellt. Ich meine, was Bashford die „Alters-Verteilung des Krebses" nennt, ein Gesetz das, nach ihm, nicht nur für den Menschen, sondern auch für alle Wirbeltiere gilt, „und zwar bei den Säugetieren mit der kürzesten Lebensdauer, völlig so wie beim Menschen". Einen Beweis dieser Gültigkeit bei der Maus werde ich durch eines der Bashford'schen Diapositive geben. Bashford legt dem Altersgesetz einen großen Wert bei; er denkt, daß es von allgemeiner

Gültigkeit ist und daß deswegen jede Erklärung der Ätiologie des Krebses mit der Tatsache übereinstimmen muß, daß vom statistischen Standpunkt der Krebs eine Funktion des Alters und vom biologischen eine Funktion der Seneszenz ist. Hieraus folgt, daß um eine bedeutende Anzahl von Fällen bei zivilisierten und wilden Menschen, bei Säugetieren und Wirbeltieren zu finden es hauptsächlich nötig ist eine genügende Anzahl erwachsener und älterer Individuen zu untersuchen. So betrachtet, gewinnt das Altersgesetz des Krebses eine fundamentale ätiologische und allgemeine biologische Bedeutung, „es gilt sowohl für die kollektiv und individuell betrachteten Organismen einer Spezies, als auch für ihre einzelnen Organe und Gewebe."

Dies alles hat in verschiedenen Ländern die Forscher dazu gebracht, die Krebshäufigkeit resp. die Krebssterblichkeit vom statistischen Standpunkt wieder zu studieren. Es ist möglich gewesen, festzustellen, daß die Krebssterblichkeitsziffer von Jahr zu Jahr in allen Ländern gewachsen ist. Aus dieser Tatsache hat man zu schnell geschlossen, daß es nun auch eine von Jahr zu Jahr steigende Zunahme des Krebses geben müsse und daß jetzt eine erhöhte Neigung zum Krebse bestehe. Da diese Zunahme beunruhigen konnte, hat Bashford eine genaue, statistische Untersuchung darüber angestellt. Der Vergleich jährlicher Sterbefälle an Krebs in verschiedenen Ländern, sowie der National- und Krankenhäuserstatistiken hat ihm genügend gezeigt, daß die oben erwähnte Zunahme nur augenscheinlich ist. Die absolute Steigerung der Krebssterblichkeitsziffer in allen Ländern ist natürlich nicht zu leugnen; sie ist aber nicht als eine wahre Zunahme des Krebses zu deuten, denn sie steigt in allen Ländern parallel mit der immer größeren Genauigkeit der Bevölkerungs- und der medizinischen Statistiken; je bessere Statistiken ein Land hat, um so größer ist die Ziffer der Krebstodesfälle.

Ein großer Teil der Zunahme kann mit Sicherheit den verbesserten allgemeinen hygienischen Bedingungen zugeschrieben werden, welche eine immer größere Zahl von Individuen das Krebsalter erreichen lassen, und ebenso der größeren Sorgfalt im Aufsuchen der Krankheit.

Ähnliche Erklärungen konnten für das häufigere Vorkommen des Krebses bei Tieren gegeben werden. Beim ersten Anfang der experimentellen Krebsuntersuchungen befürchtete man, daß die Schwierigkeit, eine genügende Anzahl von Fällen zu finden, sich als unüberwindlich erweisen sollte. In verschiedenen Ländern sind jetzt über 1000 Spontankrebse bei Mäusen beobachtet worden; diese große Zahl bedeutet keineswegs eine Zunahme der Neigung der Maus zum Krebse, sondern ist, wie Bashford betont hat, das Resultat davon, daß man mit genügender Sorgfalt eine außerordentlich große Anzahl erwachsener und älterer Mäuse untersucht und die Geschwülste auf diese Weise gefunden hat. Derselbe Grund liegt vor, wenn man bei Haustieren mehr Krebsfälle als bei Wildtieren beobachtet hat, obwohl auch das Altersgesetz hierbei eine große Rolle spielt. Die Haus- und Laboratoriumstiere haben selbstverständlich im Vergleich mit den Wildtieren eine viel größere Chance, das Krebsalter zu erreichen, denn letztere überleben nur selten ihre Zähne und das Aussterben der sexuellen Funktionen. In demselben Sinne spricht Maurray über die zoologische Verteilung des Krebses; es ist ihm gelungen zu demonstrieren, daß der Krebs bei allen Wirbeltieren, mit Ausnahme der Reptilien, vorkommt und er meint, daß wir auch bei den Reptilien bösartige Neubildungen finden würden, wenn es möglich wäre, eine genügende Anzahl älterer Individuen dieser Klasse

zu untersuchen. Aus allem diesem können wir entnehmen, daß eine wirkliche Zunahme des Krebses bei den Menschen und bei den Tieren sehr zweifelhaft ist und daß die Steigerung der Krebssterbliehkeitsziffer einen anderen Grund haben muß.

Ieh ergreife hier gern die Gelegenheit, einen sehr interessanten Versueh von Bashford zu erwähnen. Im Anfang der experimentellen Untersuchungen sehien es natürlieh, besonders alte Tiere für Impfzwecke zu gebrauehen. Man glaubte so die Bedingungen für das Experiment so günstig wie möglieh zu machen. Bald bemerkte man aber, daß junge Tiere für die Übertragung und das Wachstum des Krebses geeigneter waren als alte. Um jeden Zweifel zu heben, wurden von Bashford die Gesehwülste „63“ und „32“ in je drei Mäusegruppen von jungen, erwaehsenen und älteren Tieren überimpft. In den Diapositiven dieser Versuehe werden Sie gleich eine progressive Abnahme in der Zahl der Geschwülste und in ihren Waehstumsverhältnissen wahrnehmen, je nachdem die Mäuse jung, erwachsen oder älter waren. Tatsächlich fand ein progressives Waehstum bei jungen und in kleineren Verhältnissen auch bei erwachsenen Mäusen, keines aber bei den älteren Tieren statt. Eine genaue Beobachtung ist durchaus notwendig. Bashford's Versuch beweist nicht nur, daß junge Tiere für die Übertragung und das Wachstum des Krebses auszuwählen sind, sondern auch „daß während die Seneszenz eine innige Verbindung mit dem Beginn des Krebses eingeht, dieselbe für sein Weiterwachsen nicht notwendig ist.“ Die Ätiologie und das Wachstum des Krebses können also getrennt werden.

Bashford's Probe beweist ferner, daß bei experimentellen Krebsuntersuchungen, wenn die Resultate gleichwertig sein sollen, Tiere desselben Alters zu gebrauchen sind. Es ist klar, „daß hohes Alter für sich allein genügt, den Mäusen eine vollkommene Resistenz gegen das Krebswachstum zu gewähren; eine Tatsaehe, die besonders bei den Immunitätsexperimenten immer berücksichtigt werden muß.“ Die Vernachlässigung dieses Faktors kann leicht zu unrichtigen Schlußfolgerungen aus den Experimenten über die Erzeugung künstlicher Immunität gegen die Inokulation und das Waehstum des Krebses führen.

Die Wiehtigkeit der Kenntnis des Alters der für Krebsuntersuchungen gebrauchten Mäuse, wurde von Bashford aueh in anderer Weise demonstriert. Wie bekannt, hat man behauptet, daß Krebsepidemien oder Endemien von Zeit zu Zeit in den Anstalten der Ratten- und Mäusezüehter vorkommen. Die angenommenen Endemien sind von den Beobachtern mit sehleeht hygienischen Verhältnissen in Zusammenhang gebracht. Diese Tabelle, die ich Bashford's in Budapest gehaltenem Vortrage entnommen habe, beweist aber, daß das Hervortreten mehrerer Krebsfälle in einer Mäusezucht auf andere Weise erklärt werden kann und wahrseheinlieh mit dem Alter der gezüchteten Mäuse zusammenhängt. In der Tabelle sind die Verhältnisse der Krebsfälle zur Totalanzahl der Mäuse, mit denen die Züehter Bashford's Laboratorium vom 1. Januar 1906 bis zum 21. Oktober 1907 versorgt haben, illustriert.

Züchter	A	B	C	D
Sterbefälle	10	6	35	18
Gesamtzahl der Mäuse	1302	1547	9888	11822.

Der Unterschied der von Herrn C. und von Herrn D. gelieferten Tumorzahlen, ist, wenn man die Anzahl ihrer Mäuse beachtet, be-

sonders bemerkbar. In der Zucht des Herrn D. nun befand sich eine viel größere Proportion junger Tiere, während bei Herrn C. eine große Menge von Mäusen das Krebsalter erreicht hatten.

An dieser Stelle wollte ich noch von einigen anderen wertvollen Untersuchungen Bashford's sprechen. Das Gebiet ist groß und die Zeit drängt, deshalb werde ich mich darauf beschränken, sie nur kurz zu erwähnen. Es sind seine Studien über die Verteilung des Krebses auf verschiedene Körperteile, die wahrscheinlich von allgemeinem Interesse für zukünftige ätiologische Beobachtungen werden. Auch der Vergleich der Krebssterblichkeitsziffern nach der allgemeinen und der Krankenhäuserbevölkerung ist höchst lehrhaft. Es ergibt sich daraus, daß das Maximum der Todesfälle in der ganzen Bevölkerung zwischen 55 und 65 Jahren, in der Krankenhäuserbevölkerung zwischen 45 und 55, also 10 Jahre früher, erscheint. Dieser Unterschied ist, nach Bashford, teilweise auf die Dauer der Krankheit, von der Erkennungszeit bis zum Tode, zu beziehen; es ist aber auch vielleicht zum Teil die Folge wohltätiger chirurgischer Behandlung.

Eine besondere Betrachtung verdient die Vorliebe des Krebses für bestimmte Organe, wie sie im Lichte der modernen vergleichenden Studien erscheint. Es ist bekannt, daß bei Frauen der Krebs häufig an den Brustdrüsen und Geschlechtsorganen vorkommt; bei der Übersicht der Krebsverteilung in der Wirbeltierwelt ist ein ganz ähnliches Phänomen zutage getreten, daß bestimmte Krebsformen in bestimmte Klassen übergehen. Z. B. der Tyreoidkrebs bei der Forelle, der Brustdrüsenkrebs bei der Maus und der Hündin. Diese auffallende Tatsache erlaubt uns von Prädilektionstellen zu sprechen und läßt vermuten, daß das Überwiegen bestimmter Krebsformen in bestimmten Organen nicht nur mit dem chronischen Reiz, sondern wahrscheinlich auch mit der Anwesenheit von endogenen, mit dem Krebse verbundenen Faktoren, zusammenhängt.

Bashford's außerordentlicher Aktivität verdanken wir noch interessante Data über die ethnologische Verteilung des Krebses. Die Studien, welche diese Frage betreffen, sind noch im Anfang, weil es außerordentlich schwer ist, darüber genaue Nachrichten zu bekommen. Trotzdem hat Bashford nachweisen können, daß der Krebs in den englischen Krankenhäusern durchschnittlich nicht häufiger als in den indischen Krankenhäusern ist; daß die Sterblichkeit an Karzinom der Brustdrüsen und Geschlechtsorgane in Indien nicht viel von derjenigen in England abweicht, daß ebenfalls in Ägypten der Krebs nicht selten ist, daß endlich im allgemeinen die Krankheit sowohl bei unzivilisierten und wilden Rassen, wie bei Europäern vorkommt. Dies stimmt mit den früheren unbekannten Statistiken der Japaner überein, die uns über 25 000 jährliche Krebsfälle berichten und beweisen, daß unter den Japanern wahrscheinlich der Krebs ebenso häufig als unter den Europäern auftritt. Die Bilder, die ich Ihnen zeigen will, werden Sie ohne weiteres davon überzeugen, daß bösartige Neubildungen auch unter farbigen Rassen, die noch nicht von der Zivilisation berührt sind, vorkommen.

Die schon von Bashford gemachten Beobachtungen über die ethnologische Verteilung des Krebses haben festgestellt, daß nirgends eine Beziehung zwischen der Häufigkeit, mit welcher man dem Krebse in eingeborenen Rassen begegnet und dem Grade der Berührung mit Europäern besteht, daß es kein Zeichen von endemischen oder

epidemischen Erscheinungen bösartiger Neubildungen bei wilden Rassen gibt. Krebs ist darum nicht zu vergleichen mit den viel schwerer auftretenden und meist tödlich verlaufenden Epidemien, welche der Übertragung infektiöser Krankheiten auf diese Rassen folgen.

Die Studien über die ethnologische Verteilung des Krebses haben uns auch sehr interessante neue Data über den Zusammenhang zwischen Krebs und chronischem Reiz gebracht. Der Hautkrebs des Abdomens ist in Europa fast unbekannt; in Kaschmir ist er dagegen außerordentlich häufig, weil die Eingeborenen direkt auf der Haut einen kleinen Ofen mit brennenden Holzkohlen zu tragen pflegen. Ich werde Ihnen in Bashford's Diapositiven diesen Holzkohlenofen der Kaschmirer und auch den typischen Plattenepithelkrebs, welcher sich infolge dieser Gewohnheit entwickelt, zeigen. — Das Karzinom der Mundhöhle ist beim europäischen Weibe selten; in Ceylon aber und in Indien überhaupt leidet das Weib in hohem Grade an diesen Krebsformen; dies ist wahrscheinlich „der Gewohnheit der Weiber dieser Gegend, Betelnüsse zu kauen und sie beim Schlafe im Munde zu behalten, zuzuschreiben.“ Ebenso könnte man die von Foá gemachte Beobachtung erklären, daß unter den Seeleuten, welche früher auf den Rücken geschlagen wurden, ziemlich häufig Plattenepitelkrebse der Rückenhaut vorkamen. An dieser Stelle will ich auch kurz an die Beobachtung von De Bovis erinnern, der festgestellt hat, daß der Peniskrebs viel häufiger unter den Eingeborenen gewisser tropischer Regionen, als unter den Mohammedanern derselben Länder vorkommt, denn diese letzteren werden, wie man weiß, beschnitten und sind dann keinen unterpräputialen Entzündungen, die mehr oder weniger das Terrain für eine spätere Krebsentwickelung vorzubereiten scheinen, ausgesetzt. Ich brauche kaum die Entwicklung von Karzinomen auf dem Boden alter lupöser Narben, sowie Krebse auf Körperteilen, die jahrelang allerlei Reizen, wie Paraffin, Teer usw., ausgesetzt wurden, zu erwähnen. Hierher gehören die in den letzten Jahren beobachteten Krebse der Händehaut bei Ärzten und Dienern, die sich täglich, ohne in irgendeiner Weise sich zu schützen, dem Reiz der X- und Radiumstrahlen ausgesetzt hatten.

Hierbei möchte ich Sie auf ein sehr interessantes von Bashford gemachtes Experiment weisen. Mäusetumoren wurden so kurz der Wirkung von Radiumstrahlen ausgesetzt, daß sie weder makroskopisch noch mikroskopisch eine Veränderung beobachten ließen; darauf wurden die Geschwülste auf neue Tiere überimpft. Bald konnte man feststellen, daß die mit Radium behandelten Tumoren ihre Wachstumsfähigkeit sowie die Immunisierungskraft verloren hatten. Die geimpften Bruchstückchen wurden absorbiert, ohne die Tiere gegen weitere Impfungen widerstandfähig zu machen. Es scheint mir außerordentlich schwer, eine rationelle Erklärung dieser Tatsachen zu geben; es ist zwar bekannt, daß allerlei Schädigungen, wie das starke Erwärmen, das zu feine Zerreiben, das Filtrieren, die Wachstumsfähigkeit der Tumorzellen vollständig zerstören und daß Impfungen von so abgetötetem Material nicht fähig sind, die Tiere gegen Krebs zu schützen. In diesem Falle aber handelt es sich um grobe, leicht sichtbare Zellenschädigungen, während bei den von Bashford mit Radiumstrahlen behandelten Tumoren die möglichst genaue mikroskopische Untersuchung keine Veränderung erkennen ließ.

Bevor ich über andere wichtige Resultate der experimentellen Krebsuntersuchung spreche; möchte ich jetzt etwas Allgemeines über die bösartigen Neubildungen der Maus sagen. Daß bei Mäusen Geschwülste der Brustdrüsen vorkommen, die als Krebs zu betrachten sind, wird man heutzutage nicht mehr bezweifeln. Die Präparate und Abbildungen, die ich Ihnen zeige, werden Ihnen besser als meine Worte, die Sache deutlich erkennen lassen. Das makroskopische und histologische Bild, das mehr oder weniger ausgesprochene infiltrative Wachstum, das Vorkommen makro- und mikroskopischer Metastasen bei spontanen und überpflanzten Mäusetumoren, wie wir in den Diapositiven sehen werden, berechtigen ohne weiteres, solche Neubildungen als Mäusekrebse zu bezeichnen und wie J. Orth gesagt hat, „die an ihnen angestellten Beobachtungen mit der bei allen experimentellen und pathologischen Forschungen gebotenen Vorsicht für die menschliche Pathologie zu verwerten".

Wenn auch beim Anfang der experimentellen Krebsstudien das Zweifeln einiger Pathologen bis zu einem gewissen Grade berechtigt war, so haben unsere heutigen Kenntnisse über das Auftreten von bösartigen Neubildungen bei den verschiedensten Menschenrassen und bei allen Wirbeltieren die Frage so geändert, daß wir mit Bashford sagen können daß es höchst sonderbar wäre, wenn die Maus das einzige nicht unter Krebs leidende Tier wäre.

An den Diapositiven werde ich außerdem den klinischen Verlauf einiger Mammakrebsfälle der Maus, die Ergebnisse chirurgischer oder anderer Behandlungen, die Neigung zum Rezidiv illustrieren und ich bin sicher, daß Sie gleich davon überzeugt werden, daß die an Mäusekrebsen gemachten Beobachtungen mit den medizinischen, chirurgischen und pathologischen Erfahrungen über den Menschenkrebs übereinstimmen.

Man hat oft mit Unrecht behauptet, daß die Maus nur an Mammakrebs leidet; ich habe schon vorher gesagt, daß diese Neigung der weiblichen Maus zum Milchdrüsenkrebs auch für das menschliche Weib und für die Hündin eigentümlich ist. Es ist aber nützlich hier hinzuzufügen, daß heutzutage eine Anzahl von anderen bösartigen Neubildungen bei der Maus bekannt geworden ist, wodurch das öftere Vorkommen des Mammakrebses seinen Wert als Ausnahme verliert. Durch Diapositive bin ich imstande, die Neigung der Maus auch für andere Formen bösartiger Neubildungen, wie Magen-, Dünndarm-, Ovarium-, Leber-, Lungen-, Haut- (Präputialdrüsen-)Krebse, zu illustrieren.

In den Präparaten, die ich Ihnen vorgeführt habe, sind ein Karzinom und ein Sarkom der Ratte zu bemerken, nach den Namen der Entdecker sind sie als Flexner's Karzinom und Jensen's Rattensarkom bekannt. In Ehrlich's Institut waren bis 1908, 24 bösartige Neubildungen bei der Ratte beobachtet worden. In dieser von Murray[1]) entlehnten Tabelle sind verschiedene bösartige Neubildungen des Hundes, der Kuh und der Katze eingetragen.

Für experimentelle Krebsforschungen aber werden besonders Mäuse und Mäusetumoren, weniger Ratten, Hunde und größere Säugetiere gebraucht. Für Experimente dieser Art sind ja eine Unmenge von Tieren nötig und es ist ein wahres Glück, daß so kleine Laboratoriumstiere, wie die Mäuse, sich so geeignet erwiesen haben. Die Bequemlich-

[1]) J. A. Murray, The Zoological Distribution of cancer in E. F. Bashford, Third Scientific Report of the Imp. canc. Bres. Fund, London 1908.

keit, Kosten und sonstige praktische Fragen spielen hier selbstverständlich eine große Rolle. Ich erinnere der Kuriosität halber daran, daß in Bashford's Laboratorium ungefähr 20 000 Tiere, und zwar Mäuse und Ratten, zu wissenschaftlichen Untersuchungen gesammelt sind.

Am Anfang der Versuche war natürlich die Übertragung der Geschwülste Selbstzweck, heutzutage aber gehört dies zur Laboratoriumsroutine und in einigen Krebslaboratorien, wie z. B. im Londoner Institut werden nur gewisse Tumoren weitergepflanzt. Kommt in der Laboratoriums-Zucht eine neue Spontanbildung vor, so strebt man erst nach einer aseptischen chirurgischen Entfernung, die Übertragung folgt, wenn die sofort gemachte histopathologische Diagnose ihre Nützlichkeit beweist.

Die ersten glücklichen Tumorübertragungen verdanken wir Hanau und Mora; den Gründer der experimentellen Krebsuntersuchungen darf man wohl Jensen nennen, dessen 1903 erschienene Arbeit schon die Hauptlinien vieler, später besser bearbeiteten Fragen enthält. Es folgten fast unmittelbar die ersten Mitteilungen von Borrel, Bashford und Murray, danach die Arbeiten von Michaelis, Ehrlich und Apolant, Flexner und andern Forschern. Die Möglichkeit, den Krebs von einem Tier zu einem anderen derselben Spezies zu übertragen, wurde so von mehreren Seiten bestätigt, aber, was auch schon aus früheren Experimenten hervorgegangen war, es wurde nochmals auf die Unmöglichkeit hingewiesen, Tumoren von Tieren einer Spezies auf Tiere von einer anderen zu verpflanzen; nur in einigen Fällen folgt, wie bei der Krebsübertragung zwischen Mäusen und Ratten, ein vorübergendes Wachstum und nach einigen Tagen wird die Greffe absorbiert.

Durch sorgfältige Beobachtungen der Tumorimpfstellen nach einigen Stunden, während mehrerer Tage, konnte Jensen feststellen, daß die neuen im Wirtstiere wachsenden Tumoren von den verpflanzten Zellen hervorgehen, eine Tatsache, die auch von Bashford und Murray und später von anderen Autoren bestätigt wurde. Den englischen Forschern verdanken wir außerdem die Einsicht darin, daß das neue, für die wachsenden Tumoren nötige Stroma vom Wirtstier geliefert wird, während das alte, mit der Greffe transplantierte Stütz-Gewebe gewöhnlich zugrunde geht. Nur in gewissen Fällen nimmt man an, daß einzelne Elemente des alten Stromas fortleben und die Entstehung von Mischtumoren und von Sarkomen verursachen können. Mittelst Diapositive werde ich das Wachstum der neuen Geschwülste, die Degeneration des alten Stromas und die Bildung des neuen demonstrieren. Andere Bilder werden Ihnen zeigen, daß bei den durch Übertragung experimentell erhaltenen Geschwülsten alle die bei Spontantumoren beobachteten Krebsläsionen reproduziert werden, ich meine die Infiltration der Pseudokapsel und der benachbarten Gewebe, die Anwesenheit von mikro- und makroskopischen Metastasen in Lungen, Lymphdrüsen, Nieren, Darm; die Terminalkachexie usw.

Die Infektion also hat keinen Anteil an der experimentellen Übertragung des Krebses, „sie ist eine wahre Transplantation von lebenden Zellen". Wie Bashford gesagt hat, „die Einführung eines Teilchens lebenden Gewebes reproduziert nicht die anatomischen Bedingungen, welche beim Krebsigwerden normaler Zellen bestehen," es handelt sich immer um ein Weiterwachsen schon krebsiger Zellen in neuen normalen Tieren; was aber einen großen Wert in sich selbst

trägt, wenn wir denken daß Jensen's Karzinom z. B. schon mehrere Jahre hindurch verpflanzt wird und weiter wächst, d. h. daß Teile eines Säugetierorganismus, wenn sie Krebseigenschaften angenommen haben, eine viermal längere Lebenszeit haben können als das Tier selbst; eine Tatsache, deren hohen biologische Bedeutung nicht geleugnet werden kann.

Der Wert der Krebsübertragbarkeit soll nicht zu hoch, aber auch nicht zu tief angeschlagen werden. Wir bekommen hierdurch zu beliebiger Zeit und zu beliebigen Wachstumsperioden für alle möglichen Versuche eine Anzahl frischer Tumoren; ferner ist es möglich geworden, die Wachstumsbedingungen der Krebszellen sorgfältig zu analysieren und ebenfalls eine genauere Übersicht ihres biologischen Verhaltens und histologischen Baues in langen Zeitabschnitten zu gewinnen.

Durch Fortpflanzung von Mäusekrebsen ist es gelungen festzustellen, daß ein gegenseitiger Wechsel zwischen adenomatösem und solidem Bau stattfinden kann, daß eine Form oft in die andere übergeht, ohne daß dies durch die Lebensumstände der Tiere bedingt wird. Das sind, was die englischen Forscher Wachstumsformen nennen, „die durch immanente und wechselnde Eigenschaften der Tumorzellen selbst bestimmt sind.“ Dies bestätigt die relative Unveränderlichkeit des histologischen Charakters bei der Beurteilung der Benignität oder Malignität. Es ist aber hervorzuheben, daß bei fortgeführter Übertragung die entstandenen Neubildungen die besonderen Eigenschaften ihrer Histologie und ihres biologischen Verhaltens, d. h. eine gewisse Individualität behalten, und sich in keiner Weise einem allgemeinen Typus nähern.

Die Schwierigkeiten der ersten Übertragung eines Spontantumors sind bekannt. Um nur einige positive Resultate zu bekommen, ist es z. B. im Londoner Laboratorium öfters nötig gewesen, 200 Tiere auf einmal einzuimpfen; es gibt Tumoren, deren Verpflanzung trotz der Auswählung junger Tiere und dem Gebrauch einer rationellen Impfungsmethode, negativ geblieben sind. Man weiß, daß Ehrlich anfangs die sogenannten hämorrhagischen Karzinome der Maus für fast unübertragbar hielt. Erst später konnte in Bashford's Laboratorium Gierke auch mit solchen Tumoren sich guter Erfolge freuen. Wenn erst die Schwierigkeiten der ersten Übertragung überwunden sind, so sind bessere Resultate wie auch ein rascheres Wachstum der Tumoren in folgenden Generationen zu erwarten; die Impfausbeute kann allmählich in einzelnen Fällen bis 90 % oder 100 % steigen und die Tumoren sind auch meistens verhältnismäßig größer.

Die Fähigkeit einer Geschwulst, in einem neuen Organismus weiter zu wachsen, wurde von Ehrlich als Virulenz, resp. als Virulenzsteigerung bezeichnet; in diesem Begriff umfaßte er drei verschiedene Eigenschaften, nämlich die Verimpfbarkeit, gemessen durch die Impfausbeute, die Wachstumsenergie, gemessen durch die Größe der Tumoren, und außerdem noch eine dritte Funktion, die er creptive Kraft nennt und die den Ausdruck einer besonders großen chemischen Avidität der Tumorzellen darstellt. Durch Bashford und seine Mitarbeiter werden die Schwierigkeiten der primären Überimpfung spontaner Tumoren hauptsächlich dadurch erklärt, daß die Tumorzellen sich schwer den veränderten Lebensbedingungen anpassen. Was von Ehrlich als Virulenzsteigerung bezeichnet ist, nennen die englischen Forscher Anpassungsfähigkeit, d. h. die von Tier zu Tier überimpften

Zellen gewinnen eine immer vollkommenere Anpassung an die in normalen Tieren vorhandenen Lebensbedingungen. Zum Beweis der Anpassungsfähigkeit führen die englischen Forscher die relative Leichtigkeit an, mit welcher es ihnen gelang, Jensen's Karzinom, in den Jahren 1903—1904, auf englische Mäuse zu überimpfen und die Schwierigkeiten der Übertragung auf fremde Mäuserassen zu überwinden; die Impfausbeute ist ja allmählich von 5 bis 90 % gestiegen.

Die Übertragung eines Tumors auf eine fremde Rasse ist wahrscheinlich nicht wesentlich verschieden von der primären Überimpfung spontaner Tumoren; in beiden Fällen handelt es sich darum, die Schwierigkeiten der ersten Anpassung der Krebszelle an andere Lebensbedingungen zu überwinden. Übertragungen von Mäuse- und Rattentumoren auf fremde Rassen sind später auch von andern Forschern mit etwas abweichenden Resultaten durchgeführt; meiner Meinung nach handelt es sich aber mehr um scheinbare als um reelle Widersprüche. Auf eine feinere Analyse solcher Experimente kann ich nicht eingehen, obwohl es mir zweckmäßig schien, an die Tatsache selbst zu erinnern und zu erwähnen, daß nach Bashford sowie bei der primären Überimpfung als auch bei der Übertragung auf fremde Rassen drei Faktoren eine größere Rolle spielen, und zwar: 1. die Impfungsmethode, 2. die wirksame Dosis und 3. die Wirkung der simultanen Immunisierung.

Was die Impfungsmethode betrifft, kann man im allgemeinen sagen, daß diejenige die beste ist, welche am wenigsten den Tumorzellen schadet; die einfache Einführung unter die Haut von möglichst intakten Tumorbruchstücken mittels einer Hohlnadel, wie Bashford vorgeschlagen hat, entspricht am besten dieser Forderung. Ist eine genaue Dosierung des Impfmaterials nötig, so kann mit großen Vorteilen die im Londoner Laboratorium schon vor einigen Jahren in Anwendung gebrachte gläserne (auf 0,05—0,01) kalibrierte Spritze benutzt werden; in diesem Fall müssen natürlich die Tumoren vorher mit einer scharfen Schere oder kleinen Hackmaschine in feine und gleichmäßige Stücke geschnitten werden.

Unter einer wirksamen Dosis hat man, nach Bashford, die Zahl der Zellen, die die Überimpfung überleben, zu verstehen. Bei der ersten Transplantation eines Spontankrebses ist anfangs die Zahl der überlebenden Zellen (d. h. die wirksame Dosis), für die neuen Lebensbedingungen, wahrscheinlich sehr klein; die Impfausbeute resp. die Wachstumsschnelligkeit auch sehr gering. Die Anpassung der Zellen an die neuen Lebensbedingungen in folgenden Generationen ist größer; die wirksame Dosis steigert sich allmählich und der Prozentsatz der Impfausbeute, sowie die Quantität des produzierten Gewebes ist auch größer.

Man kann natürlich nicht im voraus die wirksame Dosis bestimmen, es ist aber möglich gewesen, diese Frage indirekt zu analysieren, indem die reellen Anfangsdosen variiert wurden. Ohne über die ganzen Versuche in ihren Details zu berichten, kann ich sagen, daß daraus hervorgegangen ist, daß die wirksame Dosis von einem zum anderen Tumorstamm sich sehr ändern kann, daß sie für dieselbe Neubildung in verschiedenen Zeiträumen verschieden ist, d. h. mit anderen Worten, die Zellen eines und desselben Tumorstammes sind zu verschiedenen Zeiten biologisch verschieden.

Die Beobachtungen über den Einfluß der Variationen der Anfangsdosis haben zu der analytischen Betrachtung zwei anderer wichtigen Fragen geführt. Die erste betrifft das Verhältnis, das besteht zwischen den Prozenthöhen der Impfausbeute eines Tumorstammes in verschiedenen Zeiträumen. Die zweite betrifft die periodischen Schwankungen, womit die Angangsfähigkeit und die Wachstumsschnelligkeit aufeinander folgen.

Wenn die Prozente der Impfausbeute eines Tumorenstammes graphisch dargestellt werden, kann man beobachten, daß dieselben ceteris paribus einigermaßen periodische Auf- und Absteigungen aufweisen. Mit anderen Worten bei Benutzung von gleichen Impfungsdosen, Tieren desselben Alters usw., auf die Übertragung eines und desselben Tumorstammes, folgen gewisse Prozente von Ausbeute, welche durch einige Generationen hindurch die Neigung haben, auf- resp. abzusteigen; darauf folgen dann andere Generationen, bei welchen die Erfolgsprozente geringer resp. größer werden, usw. Man hat auch noch bemerkt, daß die Häufigkeit und die Größe der Schwankungen nicht bei jedem Tumor gleich sind, so daß das Gesamtbild der verschiedenen Kurven, je für seinen eigenen Tumorstamm, charakteristisch ist und ziemlich beständig bleibt. Nach den englischen Forschern zeigt außerdem auch die Wachstumsenergie für jeden Tumorstamm, parallel mit der Steigerung und Abnahme der Angangsfähigkeit, Vergrößerungen und Verminderungen, die auch einigermaßen periodisch sind. Wenn die Schwankungen der Angangsfähigkeit und der Wachstumsenergie durch zwei Kurven dargestellt werden, kann man beobachten, daß die beiden ziemlich parallel laufen. Das Phänomen ist nicht absolut konstant, die Impfausbeuten können sehr hoch sein und die einzelnen Tumoren sehr langsam wachsen; und umgekehrt, können bei rasch wachsenden Tumoren sehr niedrige Erfolgsprozentsätze vorkommen. Nach Bashford aber ist es trotzdem gestattet, im allgemeinen anzunehmen, daß für jeden einzelnen Tumorstamm eine ausgeprägte, wenn auch nicht absolute Parallele zwischen Angangsfähigkeit und Wachstumsenergie besteht.

Die erwähnten Beobachtungen wurden von Bashford und seinen Mitarbeitern selbst und von andern Forschern, wie Hertwig und Poll, Borrel und Bidré, Flexner und Jobling, Eloesser, bestätigt. Durch gleichzeitige Doppelimpfungen von Tumoren verschiedener Angangsfähigkeit hat man endlich demonstriert, daß die Schwankungen der Impfausbeute vom Zustand des Wirtstieres und von Zufälligkeiten der experimentellen Methoden unabhängig sind.

Die englischen Forscher legen auf das beobachtete Phänomen einen großen Wert und halten die Demonstration der periodischen Schwankungen der Angangsfähigkeit und der Wachstumsenergie für eines der wichtigsten Resultate der experimentellen Krebsuntersuchungen. Sie sehen darin eine Bestätigung der schon oben erwähnten biologischen Verschiedenheit der Tumorzellen zu verschiedenen Zeiten. Die Schwankungen der Impfausbeute, die wechselnden Phasen von verringerter und vermehrter Wachstumsenergie, finden ihr Analogon in dem gegenseitigen Wechsel des histologischen Baues; die beiden Phänomene scheinen unabhängig voneinander zu sein; beide aber zeigen uns, daß die Krebszellen in verschiedenen Zeiten wechselnde Eigenschaften besitzen, und daß im Krebswachstum ein biologisches Zyklum besteht.

Es bleiben noch einige Worte zur Erläuterung des Begriffes simultaner Immunisierung zu sagen. Ich habe schon erwähnt, daß

gewöhnlich die Übertragung eines Spontantumors besondere Schwierigkeit bietet, und daß die Erfolgsprozentsätze sehr gering sind; auch in folgenden Generationen, abgesehen von den ziemlich seltenen 100 Prozenten, bleiben immer (bald mehr, bald weniger) einige Tiere, bei welchen die Tumoren nicht wachsen. Diese negativen Inokulationserfolge müssen hier näher besprochen werden. Nach der Übertragung bilden sich tatsächlich kleine Knötchen, die an der Impfstelle auch gefühlt werden können; statt aber weiter zu wachsen, verkleinern sie sich nach einigen Tagen und verschwinden rasch. Die Verpflanzung bleibt gewöhnlich nicht absolut negativ, jedoch es folgt ein vorübergehendes Wachstum, da es nach den englischen Forschern von einer gleichzeitigen Resorption von Tumorgewebe verhindert wird. Dieses Phänomen hat Bashford als simultane Immunisierung bezeichnet. Es ist leicht begreiflich, warum die Wirkung der simultanen Immunisierung bei Übertragung von Spontanneubildungen sehr groß ist; die Zahl der Zellen, welche sich den neuen Lebensbedingungen nicht anpassen und absorbiert werden, wie auch die Zahlen der vorübergehenden Wachstümer, sind auch sehr beträchtlich. Die Wirkung der simultanen Immunisierung kann auch bei progressivwachsenden Tumoren beobachtet werden. Tatsächlich zeigen letztere häufig gleichzeitig mit dem Anfang des Verschwindens der nur vorübergehend wachsenden Tumoren derselben Versuche, einen Stillstand des Wachstums oder selbst eine zeitweise Verringerung der Größe.

Die simultane Immunisierung macht es auch deutlich, warum im allgemeinen bei der Benutzung von kleinen Dosen Impfmaterials bessere Erfolge als von größeren zu erwarten sind; im zweiten Falle zwar ist die anfängliche Resorption von Tumorgewebe, resp. die simultane Immunisierung größer.

Es lohnt sich wohl hierbei noch einen Augenblick stille zu stehen, da es zu einem besseren Verständnis der Krebsimmunitätsfrage führen kann. Das vorübergehende Wachstum kann schwerlich durch eine natürliche Resistenz der Tiere erklärt werden. Wären die Tiere schon im voraus resistent, so sollte das Wachstum wie bei künstlichen Immunisationen schon von vornherein verhindert werden, was aber nicht vorkommt. Die Widerstandsfähigkeit ist nicht präexistierend, sondern tritt im Anschluß an und durch die Impfung auf. Die Stillstandsperiode bei dauernd wachsenden Tumoren spricht in demselben Sinne.

Nur eine Sache bleibt undeutlich, warum der Einfluß der Gewebsassortion bei einigen Tieren das totale Verschwinden der Tumoren und bei anderen nur eine vorübergehende Verringerung des Wachstums verursacht. Dies bedingen nach Bashford wahrscheinlich zwei Faktoren: 1. die Intensität der Reaktion, welche bei verschiedenen Individuen verschieden sein kann; 2. die wechselnden biologischen Eigenschaften der wachsenden Tumorzellen. Die englischen Forscher führen so die simultane Immunisierung wieder auf die biologischen Verschiedenheiten der Tumorzellen zurück und reduzieren außerdem den Wert der natürlichen Resistenz ad minimum; was berechtigt erscheint; diese biologischen Verschiedenheiten sind demonstriert aus dem widerseitigen Wechsel des histologischen Baues, aus den Variationen der Anfangsdosis, aus den Schwankungen der Erfolgsprozentsätze, und endlich aus den Phasen verringerter und vermehrter Wachstumsenergie, während man nicht weiß, woraus für Tiere derselben Rasse und desselben Alters, geboren und aufgewachsen in einer und derselben Zucht,

die natürliche Resistenz besteht. In dieser Weise aber wird man dazu gebracht anzunehmen, daß auch für einzelne Zellen und Gruppen von Zellen, die in einem und demselben Tumor nahe beieinander liegen, biologische Verschiedenheiten bestehen; die Übertragung von einem Tumor auf mehrere Tiere würde so als eine Art Selektion von Elementen zu verstehen sein, die eine außerordentliche Reproduktionskraft und eine außerordentliche Widerstandsfähigkeit gegen veränderte Lebensbedingungen besitzen.

Die künstliche Überimpfung des Krebses hat noch die Gelegenheit geboten, eine Anzahl von hochinteressanten Versuchen in verschiedenen Krebslaboratorien und verschiedenen Ländern durchzuführen. Das Studium des Stoffwechsels, die Beziehungen der Tumoren zu den Wirtstieren, wenn dieselben unter variierenden experimentellen Bedingungen leben, der Einfluß der Schwangerschaft auf das Wachstum von verpflanzten Tumoren, der Gaswechsel, die Erfolge von verschiedenen physikalischen Schädigungen der Tumorzellen, die Spontanheilung übertragbarer Tumoren und viele andere histopathologische und biologische Untersuchungen brauchten noch eine Besprechung; ich kann aber nicht von meinem Plan, Ihnen einige allgemeine Erklärungen zu geben, abweichen; ich werde mich also beschränken zu der kurzen Erwähnung der Entwicklung des Sarkoms unter experimentellen Bedingungen und von einigen hauptsächlichen Punkten der Krebsimmunitätsfrage.

Die Sarkomentwicklung bei fortgesetzten Karzinomtransplantationen wurde zuerst von Ehrlich und Apolant in drei verschiedenen Tumorstämmen beobachtet, nicht viel später von L. Loeb, Liepmann, C. Lewin, Haaland bestätigt; über den neuen Fall von Russel hat Bashford in Budapest und in Utrecht gesprochen.

Dieses hochinteressante und unerwartete Resultat der fortgesetzten Krebsübertragungen ist für Forscher und Pathologen eine brennende Streitfrage geworden. Es scheint ja ohne weiteres sehr schwer, eine genügende Interpretation von einem solchen Phänomen zu geben und zu erklären, wie und warum es nur bei einigen seltenen Fällen vorgekommen ist.

Über vier Punkte besteht heutzutage jedoch zwischen den Krebsforschern eine gewisse Übereinstimmung, und zwar: 1. in der Annahme, daß die Neubildungen, bei welchen das Phänomen beobachtet wurde, wirkliche Tumoren und nicht Granulome sind. 2. Daß die Sarkomentwicklung bei echten Karzinomen, d. h. bei Tumoren, die nicht ursprünglich Mischtumoren waren, vorgekommen ist. 3. Daß kein genügender Grund dafür besteht, eine direkte Umwandlung der Karzinomzellen in Sarkomzellen anzunehmen. 4. Daß die Sarkomentwicklung aus den bindegewebigen Zellen des Stromas hervorgeht.

Damit fangen aber erst die Schwierigkeiten an. Das Stützgewebe der überimpften Tumoren geht gewöhnlich zugrunde und das neue Stroma wird vom Wirtstier geliefert; die wiederholte Übertragung hätte theoretisch nichts damit zu tun. Ehrlich und Apolant[1]) „hielten es von vornherein für das Wahrscheinlichste, daß die Sarkomentwicklung auf einer Reizwirkung beruht, die durch eine irgendwie geartete chemische Umwandlung der Karzinomzelle veranlaßt wird", und außerdem auf einer gewissen Prädisposition des Bindegewebes einzelner Wirtstiere. Bei einer Übersicht sämtlicher Einzelheiten ist

[1]) Ehrlich, Amsterdamer Vortrag.

Haaland zu dieser Schlußfolgerung gekommen: Die Entwicklung des Sarkoms, unter experimentellen Bedingungen, ist auf eine Umwandlung der Stromazellen zurückzuführen; diese bekommen nach besonderen biologischen Veränderungen, deren Natur vorläufig nicht zu bestimmen ist, anfangs die Fähigkeit, bei der Transplantation am Leben zu bleiben und sich neuen Lebensbedingungen anzupassen, nach und nach wird die Wachstumskraft dieser Stromaelemente größer und endlich nehmen sie deutliche, bösartige Eigenschaften an. Es ist möglich, daß die Regenerationskraft der biologisch veränderten Stromazellen durch die dauernde Reizung der Karzinomzellen vergrößert wird.

Hierbei ist der Fall Russel's von besonderem Interesse. In seinem Tumor „100“ ist es möglich, die Sarkomentwickelung konstant zu erlangen, wenn das progressive Wachstum ungefähr 50 Tage lang in derselben Maus erhalten wird. Zwischen Haaland's und Russel's Fällen besteht der Unterschied hauptsächlich darin, daß, während bei Haaland die wiederholte Übertragung den Prozeß zu fördern scheint, sie ihn im Tumor „100“ verhindert.

Was die Immunitätsfrage betrifft, will ich nur auf einige hauptsächliche Punkte weisen. Die Möglichkeit, Tiere so zu modifizieren, daß die Inokulation von intakten Tumorzellen in diesen Tieren kein Geschwulstwachstum hervorruft, ist an sich sehr wertvoll; die gemachten Versuche gestatten aber noch nicht eine allgemeine Synthesis aufzustellen. Zwischen den Resultaten der verschiedenen Forscher bestehen noch einige Widersprüche, welche nur die Zeit und neue, genauere Versuche heben können. Es kommt noch hinzu, daß in Experimenten dieser Art die Übereinstimmung in Rasse, Alter, Gewicht und allgemeiner Gesundheit der Vorbehandelten und der Kontrolltiere, die gleichmäßige Verteilung und Dosierung des Impfmaterials, das Zeitintervall zwischen Vorbehandlung und prüfender Geschwulstimpfung, eine sehr große Rolle spielen. Auch die Natur des zum Immunisationszweck gebrauchten Materials ist wichtig. Ich habe schon vorher erwähnt, daß es bei jeder Übertragung eine gewisse Anzahl Tiere gibt, bei denen nach einem kurzen Wachstum die kleinen entstandenen Knötchen rasch absorbiert werden; solche Tiere sind gegen eine zweite Impfung desselben Tumors resistent resp. immun; diese Immunität kann durch wiederholte Impfungen verstärkt werden, so daß die Tiere nachher hochimmun sind. Diese Form der Immunität ist nach Bashford spezifisch, und zwar: am stärksten ausgesprochen gegen spätere Nachimpfungen desselben Tumors, welcher vorher absorbiert wurde, weniger ausgesprochen gegen andere Tumoren von ähnlicher Histogenese, und noch weniger gegen Tumoren von verschiedener Histogenese.

Nach Ehrlich ist im Gegenteil die Schutzwirkung allgemeiner Natur; es besteht nach ihm eine Panimmunität, welche nicht nur zwischen verschiedenen Karzinomen oder Sarkomen, sondern auch zwischen Karzinom und Sarkom gleich stark ist.

Außer der erwähnten Immunisierungsmethode kennen wir jetzt auch andere. Bashford hat demonstriert, daß Tiere gegen Geschwulstimpfungen durch Einspritzung von Blut von Tieren derselben Art resistent gemacht werden können. Schöne hat gezeigt, daß auch Emulsionen von Embryonen von Tieren derselben Art eine immunisatorische Kraft besitzen; nach der englischen Schule ist namentlich Embryonenhaut gegen Plattenepithelkrebse geeignet.

Bashford nimmt außerdem an, daß die durch normale Gewebe derselben Tierart hervorgerufene Resistenz um so stärker ist, je näher das Normalgewebe histologisch mit dem Impftumor verwandt ist. Nach Borrel und Bridé haben auch die Milz und die Leber eine ziemlich große immunisatorische Kraft. Voglom hat im Londoner Laboratorium demonstriert, daß Tiere mit ihrer eigenen Milz immunisiert werden können. —

Druck von Emil Herrmann senior in Leipzig.

aneurysma eine exquisit seltene Erkrankung; doch darf daran erinnert werden, daß kein geringerer als Morgagni diesem Leiden erlegen ist.

Ich darf weiter auf die Versuche des ausgezeichneten amerikanischen Chirurgen Cushing hinweisen, der experimentell zeigte, daß es möglich ist, von der Herzspitze aus ein Messer in den Ventrikel einzuführen und durch die Klappen in den Vorhof hindurchzuführen. Von 29 operierten Hunden blieben 11 am Leben. Im Anschluß an diese Versuche gibt er dem Gedanken Raum, ob es nicht in schweren Fällen von Mitralstenose möglich sei, auf diesem Wege eine Erweiterung der verengten Mitralis zu erzielen.

Diese letzteren Dinge machen den Eindruck von Utopien; vielleicht mit vollem Recht. Aber es darf daran erinnert werden, daß heute ausgeführt wird, was vor kurzem noch unmöglich schien. In dieser Beziehung erscheinen mir die Worte erwähnenswert, die Billroth noch im Jahre 1882 schrieb: „Die Parazentese des hydropischen Herzbeutels ist eine Operation, welche meiner Ansicht nach schon sehr nahe an dasjenige heranstreift, was einige Chirurgen Prostitution der chirurgischen Kunst, andere chirurgische Frivolität nennen.“

Über den heutigen Stand der Krebsfrage.

(Mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Krebsuntersuchungen.)

Von Dr. **C. Da Fano,**
Assistent-Prosektor am Pathologischen Institut der Universität Groningen.

(Vortrag, gehalten am 21. April 1910 im Auftrag des Med. Fakultät-Vereins zu Groningen. Zur Erläuterung einiger Bashford'schen Diapositive.)

(Schluß.) *

Die ersten glücklichen Tumorübertragungen verdanken wir Hanau und Mora; den Gründer der experimentellen Krebsuntersuchungen darf man wohl Jensen nennen, dessen 1903 erschienene Arbeit schon die Hauptlinien vieler, später besser bearbeiteten Fragen enthält. Es folgten fast unmittelbar die ersten Mitteilungen von Borrel, Bashford und Murray, danach die Arbeiten von Michaelis, Ehrlich und Apolant, Flexner und andern Forschern. Die Möglichkeit, den Krebs von einem Tier zu einem anderen derselben Spezies zu übertragen, wurde so von mehreren Seiten bestätigt, aber, was auch schon aus früheren Experimenten hervorgegangen war, es wurde nochmals auf die Unmöglichkeit hingewiesen, Tumoren von Tieren einer Spezies auf Tiere von einer anderen zu verpflanzen; nur in einigen Fällen folgt, wie bei der Krebsübertragung zwischen Mäusen und Ratten, ein vorübergendes Wachstum und nach einigen Tagen wird die Greffe absorbiert.

Durch sorgfältige Beobachtungen der Tumorimpfstellen nach einigen Stunden, während mehrerer Tage, konnte Jensen feststellen, daß die neuen im Wirtstiere wachsenden Tumoren von den verpflanzten Zellen hervorgehen, eine Tatsache, die auch von Bashford und Murray und später von anderen Autoren bestätigt wurde. Den englischen Forschern verdanken wir außerdem die Einsicht darin, daß das neue, für die wachsenden Tumoren nötige Stroma vom Wirtstier geliefert wird, während das alte, mit der Greffe transplantierte Stütz-Gewebe gewöhnlich zugrunde geht. Nur in gewissen Fällen nimmt man an, daß einzelne Elemente des alten Stromas fortleben und die Entstehung von Mischtumoren und von Sarkomen verursachen können. Mittelst Diapositive werde ich das Wachstum der neuen Geschwülste,

* For first part see Zeitschrift der Medizin 1910. XXVIII. 933.

die Degeneration des alten Stromas und die Bildung des neuen demonstrieren. Andere Bilder werden Ihnen zeigen, daß bei den durch Übertragung experimentell erhaltenen Geschwülsten alle die bei Spontantumoren beobachteten Krebsläsionen reproduziert werden, ich meine die Infiltration der Pseudokapsel und der benachbarten Gewebe, die Anwesenheit von mikro- und makroskopischen Metastasen in Lungen, Lymphdrüsen, Nieren, Darm; die Terminalkachexie usw.

Die Infektion also hat keinen Anteil an der experimentellen Übertragung des Krebses, „sie ist eine wahre Transplantation von lebenden Zellen". Wie Bashford gesagt hat, „die Einführung eines Teilchens lebenden Gewebes reproduziert nicht die anatomischen Bedingungen, welche beim Krebsigwerden normaler Zellen bestehen," es handelt sich immer um ein Weiterwachsen schon krebsiger Zellen in neuen normalen Tieren; was aber einen großen Wert in sich selbst trägt, wenn wir denken daß Jensen's Karzinom z. B. schon mehrere Jahre hindurch verpflanzt wird und weiter wächst, d. h. daß Teile eines Säugetierorganismus, wenn sie Krebseigenschaften angenommen haben, eine viermal längere Lebenszeit haben können als das Tier selbst; eine Tatsache, deren hohen biologische Bedeutung nicht geleugnet werden kann.

Der Wert der Krebsübertragbarkeit soll nicht zu hoch, aber auch nicht zu tief angeschlagen werden. Wir bekommen hierdurch zu beliebiger Zeit und zu beliebigen Wachstumsperioden für alle möglichen Versuche eine Anzahl frischer Tumoren; ferner ist es möglich geworden, die Wachstumsbedingungen der Krebszellen sorgfältig zu analysieren und ebenfalls eine genauere Übersicht ihres biologischen Verhaltens und histologischen Baues in langen Zeitabschnitten zu gewinnen.

Durch Fortpflanzung von Mäusekrebsen ist es gelungen festzustellen, daß ein gegenseitiger Wechsel zwischen adenomatösem und solidem Bau stattfinden kann, daß eine Form oft in die andere übergeht, ohne daß dies durch die Lebensumstände der Tiere bedingt wird. Das sind, was die englischen Forscher Wachstumsformen nennen, „die durch immanente und wechselnde Eigenschaften der Tumorzellen selbst bestimmt sind." Dies bestätigt die relative Unveränderlichkeit des histologischen Charakters bei der Beurteilung der Benignität oder Malignität. Es ist aber hervorzuheben, daß bei fortgeführter Übertragung die entstandenen Neubildungen die besonderen Eigenschaften ihrer Histologie und ihres biologischen Verhaltens, d. h. eine gewisse Individualität behalten, und sich in keiner Weise einem allgemeinen Typus nähern.

Die Schwierigkeiten der ersten Übertragung eines Spontantumors sind bekannt. Um nur einige positive Resultate zu bekommen, ist es z. B. im Londoner Laboratorium öfters nötig gewesen, 200 Tiere auf einmal einzuimpfen; es gibt Tumoren, deren Verpflanzung trotz der Auswählung junger Tiere und dem Gebrauch einer rationellen Impfungsmethode, negativ geblieben sind. Man weiß, daß Ehrlich anfangs die sogenannten hämorrhagischen Karzinome der Maus für fast unübertragbar hielt. Erst später konnte in Bashford's Laboratorium Gierke auch mit solchen Tumoren sich guter Erfolge freuen. Wenn erst die Schwierigkeiten der ersten Übertragung überwunden sind, so sind bessere Resultate wie auch ein rascheres Wachstum der Tumoren in folgenden Generationen zu erwarten; die Impfausbeute kann allmählich in ein-

zelnen Fällen bis 90% oder 100% steigen und die Tumoren sind auch meistens verhältnismäßig größer.

Die Fähigkeit einer Geschwulst, in einem neuen Organismus weiter zu wachsen, wurde von Ehrlich als Virulenz, resp. als Virulenzsteigerung bezeichnet; in diesem Begriff umfaßte er drei verschiedene Eigenschaften, nämlich die Verimpfbarkeit, gemessen durch die Impfausbeute, die Wachstumsenergie, gemessen durch die Größe der Tumoren, und außerdem noch eine dritte Funktion, die er ereptive Kraft nennt und die den Ausdruck einer besonders großen chemischen Avidität der Tumorzellen darstellt. Durch Bashford und seine Mitarbeiter werden die Schwierigkeiten der primären Überimpfung spontaner Tumoren hauptsächlich dadurch erklärt, daß die Tumorzellen sich schwer den veränderten Lebensbedingungen anpassen. Was von Ehrlich als Virulenzsteigerung bezeichnet ist, nennen die englischen Forscher Anpassungsfähigkeit, d. h. die von Tier zu Tier überimpften Zellen gewinnen eine immer vollkommenere Anpassung an die in normalen Tieren vorhandenen Lebensbedingungen. Zum Beweis der Anpassungsfähigkeit führen die englischen Forscher die relative Leichtigkeit an, mit welcher es ihnen gelang, Jensen's Karzinom, in den Jahren 1903—1904, auf englische Mäuse zu überimpfen und die Schwierigkeiten der Übertragung auf fremde Mäuserassen zu überwinden; die Impfausbeute ist ja allmählich von 5 bis 90% gestiegen.

Die Übertragung eines Tumors auf eine fremde Rasse ist wahrscheinlich nicht wesentlich verschieden von der primären Überimpfung spontaner Tumoren; in beiden Fällen handelt es sich darum, die Schwierigkeiten der ersten Anpassung der Krebszelle an andere Lebensbedingungen zu überwinden. Übertragungen von Mäuse- und Rattentumoren auf fremde Rassen sind später auch von andern Forschern mit etwas abweichenden Resultaten durchgeführt; meiner Meinung nach handelt es sich aber mehr um scheinbare als um reelle Widersprüche. Auf eine feinere Analyse solcher Experimente kann ich nicht eingehen, obwohl es mir zweckmäßig schien, an die Tatsache selbst zu erinnern und zu erwähnen, daß nach Bashford sowie bei der primären Überimpfung als auch bei der Übertragung auf fremde Rassen drei Faktoren eine größere Rolle spielen, und zwar: 1. die Impfungsmethode, 2. die wirksame Dosis und 3. die Wirkung der simultanen Immunisierung.

Was die Impfungsmethode betrifft, kann man im allgemeinen sagen, daß diejenige die beste ist, welche am wenigsten den Tumorzellen schadet; die einfache Einführung unter die Haut von möglichst intakten Tumorbruchstücken mittels einer Hohlnadel, wie Bashford vorgeschlagen hat, entspricht am besten dieser Forderung. Ist eine genaue Dosierung des Impfmaterials nötig, so kann mit großen Vorteilen die im Londoner Laboratorium schon vor einigen Jahren in Anwendung gebrachte gläserne (auf 0,05—0,01) kalibrierte Spritze benutzt werden; in diesem Fall müssen natürlich die Tumoren vorher mit einer scharfen Schere oder kleinen Hackmaschine in feine und gleichmäßige Stücke geschnitten werden.

Unter einer wirksamen Dosis hat man, nach Bashford, die Zahl der Zellen, die die Überimpfung überleben, zu verstehen. Bei der ersten Transplantation eines Spontankrebses ist anfangs die Zahl der überlebenden Zellen (d. h. die wirksame Dosis), für die neuen Lebensbedingungen, wahrscheinlich sehr klein; die Impfausbeute resp. die

Wachstumsschnelligkeit auch sehr gering. Die Anpassung der Zellen an die neuen Lebensbedingungen in folgenden Generationen ist größer; die wirksame Dosis steigert sich allmählich und der Prozentsatz der Impfausbeute, sowie die Quantität des produzierten Gewebes ist auch größer.

Man kann natürlich nicht im voraus die wirksame Dosis bestimmen, es ist aber möglich gewesen, diese Frage indirekt zu analysieren, indem die reellen Anfangsdosen variiert wurden. Ohne über die ganzen Versuche in ihren Details zu berichten, kann ich sagen, daß daraus hervorgegangen ist, daß die wirksame Dosis von einem zum anderen Tumorstamm sich sehr ändern kann, daß sie für dieselbe Neubildung in verschiedenen Zeiträumen verschieden ist, d. h. mit anderen Worten, die Zellen eines und desselben Tumorstammes sind zu verschiedenen Zeiten biologisch verschieden.

Die Beobachtungen über den Einfluß der Variationen der Anfangsdosis haben zu der analytischen Betrachtung zwei anderer wichtigen Fragen geführt. Die erste betrifft das Verhältnis, das besteht zwischen den Prozenthöhen der Impfausbeute eines Tumorstammes in verschiedenen Zeiträumen. Die zweite betrifft die periodischen Schwankungen, womit die Angangsfähigkeit und die Wachstumsschnelligkeit aufeinander folgen.

Wenn die Prozente der Impfausbeute eines Tumorenstammes graphisch dargestellt werden, kann man beobachten, daß dieselben ceteris paribus einigermaßen periodische Auf- und Absteigungen aufweisen. Mit anderen Worten bei Benutzung von gleichen Impfungsdosen, Tieren desselben Alters usw., auf die Übertragung eines und desselben Tumorstammes, folgen gewisse Prozente von Ausbeute, welche durch einige Generationen hindurch die Neigung haben, auf- resp. abzusteigen; darauf folgen dann andere Generationen, bei welchen die Erfolgsprozente geringer resp. größer werden, usw. Man hat auch noch bemerkt, daß die Häufigkeit und die Größe der Schwankungen nicht bei jedem Tumor gleich sind, so daß das Gesamtbild der verschiedenen Kurven, je für seinen eigenen Tumorstamm, charakteristisch ist und ziemlich beständig bleibt. Nach den englischen Forschern zeigt außerdem auch die Wachstumsenergie für jeden Tumorstamm, parallel mit der Steigerung und Abnahme der Angangsfähigkeit, Vergrößerungen und Verminderungen, die auch einigermaßen periodisch sind. Wenn die Schwankungen der Angangsfähigkeit und der Wachstumsenergie durch zwei Kurven dargestellt werden, kann man beobachten, daß die beiden ziemlich parallel laufen. Das Phänomen ist nicht absolut konstant, die Impfausbeuten können sehr hoch sein und die einzelnen Tumoren sehr langsam wachsen; und umgekehrt, können bei rasch wachsenden Tumoren sehr niedrige Erfolgsprozentsätze vorkommen. Nach Bashford aber ist es trotzdem gestattet, im allgemeinen anzunehmen, daß für jeden einzelnen Tumorstamm eine ausgeprägte, wenn auch nicht absolute Parallele zwischen Angangsfähigkeit und Wachstumsenergie besteht.

Die erwähnten Beobachtungen wurden von Bashford und seinen Mitarbeitern selbst und von andern Forschern, wie Hertwig und Poll, Borrel und Bidré, Flexner und Jobling, Eloesser, bestätigt. Durch gleichzeitige Doppelimpfungen von Tumoren verschiedener Angangsfähigkeit hat man endlich demonstriert, daß die Schwankungen der Impfausbeute vom Zustand des Wirtstieres und von Zufälligkeiten der experimentellen Methoden unabhängig sind.

Die englischen Forscher legen auf das beobachtete Phänomen einen großen Wert und halten die Demonstration der periodischen Schwankungen der Angangsfähigkeit und der Wachstumsenergie für eines der wichtigsten Resultate der experimentellen Krebsuntersuchungen. Sie sehen darin eine Bestätigung der schon oben erwähnten biologischen Verschiedenheit der Tumorzellen zu verschiedenen Zeiten. Die Schwankungen der Impfausbeute, die wechselnden Phasen von verringerter und vermehrter Wachstumsenergie, finden ihr Analogon in dem gegenseitigen Wechsel des histologischen Baues; die beiden Phänomene scheinen unabhängig voneinander zu sein; beide aber zeigen uns, daß die Krebszellen in verschiedenen Zeiten wechselnde Eigenschaften besitzen, und daß im Krebswachstum ein biologisches Zyklum besteht.

Es bleiben noch einige Worte zur Erläuterung des Begriffes simultaner Immunisierung zu sagen. Ich habe schon erwähnt, daß gewöhnlich die Übertragung eines Spontantumors besondere Schwierigkeit bietet, und daß die Erfolgsprozentsätze sehr gering sind; auch in folgenden Generationen, abgesehen von den ziemlich seltenen 100 Prozenten, bleiben immer (bald mehr, bald weniger) einige Tiere, bei welchen die Tumoren nicht wachsen. Diese negativen Inokulationserfolge müssen hier näher besprochen werden. Nach der Übertragung bilden sich tatsächlich kleine Knötchen, die an der Impfstelle auch gefühlt werden können; statt aber weiter zu wachsen, verkleinern sie sich nach einigen Tagen und verschwinden rasch. Die Verpflanzung bleibt gewöhnlich nicht absolut negativ, jedoch es folgt ein vorübergehendes Wachstum, da es nach den englischen Forschern von einer gleichzeitigen Resorption von Tumorgewebe verhindert wird. Dieses Phänomen hat Bashford als simultane Immunisierung bezeichnet. Es ist leicht begreiflich, warum die Wirkung der simultanen Immunisierung bei Übertragung von Spontanneubildungen sehr groß ist; die Zahl der Zellen, welche sich den neuen Lebensbedingungen nicht anpassen und absorbiert werden, wie auch die Zahlen der vorübergehenden Wachstümer, sind auch sehr beträchtlich. Die Wirkung der simultanen Immunisierung kann auch bei progressivwachsenden Tumoren beobachtet werden. Tatsächlich zeigen letztere häufig gleichzeitig mit dem Anfang des Verschwindens der nur vorübergehend wachsenden Tumoren derselben Versuche, einen Stillstand des Wachstums oder selbst eine zeitweise Verringerung der Größe.

Die simultane Immunisierung macht es auch deutlich, warum im allgemeinen bei der Benutzung von kleinen Dosen Impfmaterials bessere Erfolge als von größeren zu erwarten sind; im zweiten Falle zwar ist die anfängliche Resorption von Tumorgewebe, resp. die simultane Immunisierung größer.

Es lohnt sich wohl hierbei noch einen Augenblick stille zu stehen, da es zu einem besseren Verständnis der Krebsimmunitätsfrage führen kann. Das vorübergehende Wachstum kann schwerlich durch eine natürliche Resistenz der Tiere erklärt werden. Wären die Tiere schon im voraus resistent, so sollte das Wachstum wie bei künstlichen Immunisationen schon von vornherein verhindert werden, was aber nicht vorkommt. Die Widerstandsfähigkeit ist nicht präexistierend, sondern tritt im Anschluß an und durch die Impfung auf. Die Stillstandsperiode bei dauernd wachsenden Tumoren spricht in demselben Sinne.

Nur eine Sache bleibt undeutlich, warum der Einfluß der Gewebsassortion bei einigen Tieren das totale Verschwinden der Tumoren

und bei anderen nur eine vorübergehende Verringerung des Wachstums verursacht. Dies bedingen nach Bashford wahrscheinlich zwei Faktoren: 1. die Intensität der Reaktion, welche bei verschiedenen Individuen verschieden sein kann; 2. die wechselnden biologischen Eigenschaften der wachsenden Tumorzellen. Die englischen Forscher führen so die simultane Immunisierung wieder auf die biologischen Verschiedenheiten der Tumorzellen zurück und reduzieren außerdem den Wert der natürlichen Resistenz ad minimum; was berechtigt erscheint; diese biologischen Verschiedenheiten sind demonstriert aus dem widerseitigen Wechsel des histologischen Baues, aus den Variationen der Anfangsdosis, aus den Schwankungen der Erfolgsprozentsätze, und endlich aus den Phasen verringerter und vermehrter Wachstumsenergie, während man nicht weiß, woraus für Tiere derselben Rasse und desselben Alters, geboren und aufgewachsen in einer und derselben Zucht, die natürliche Resistenz besteht. In dieser Weise aber wird man dazu gebracht anzunehmen, daß auch für einzelne Zellen und Gruppen von Zellen, die in einem und demselben Tumor nahe beieinander liegen, biologische Verschiedenheiten bestehen; die Übertragung von einem Tumor auf mehrere Tiere würde so als eine Art Selektion von Elementen zu verstehen sein, die eine außerordentliche Reproduktionskraft und eine außerordentliche Widerstandsfähigkeit gegen veränderte Lebensbedingungen besitzen.

Die künstliche Überimpfung des Krebses hat noch die Gelegenheit geboten, eine Anzahl von hochinteressanten Versuchen in verschiedenen Krebslaboratorien und verschiedenen Ländern durchzuführen. Das Studium des Stoffwechsels, die Beziehungen der Tumoren zu den Wirtstieren, wenn dieselben unter variierenden experimentellen Bedingungen leben, der Einfluß der Schwangerschaft auf das Wachstum von verpflanzten Tumoren, der Gaswechsel, die Erfolge von verschiedenen physikalischen Schädigungen der Tumorzellen, die Spontanheilung übertragbarer Tumoren und viele andere histopathologische und biologische Untersuchungen brauchten noch eine Besprechung; ich kann aber nicht von meinem Plan, Ihnen einige allgemeine Erklärungen zu geben, abweichen; ich werde mich also beschränken zu der kurzen Erwähnung der Entwicklung des Sarkoms unter experimentellen Bedingungen und von einigen hauptsächlichen Punkten der Krebsimmunitätsfrage.

Die Sarkomentwicklung bei fortgesetzten Karzinomtransplantationen wurde zuerst von Ehrlich und Apolant in drei verschiedenen Tumorstämmen beobachtet, nicht viel später von L. Loeb, Liepmann, C. Lewin, Haaland bestätigt; über den neuen Fall von Russel hat Bashford in Budapest und in Utrecht gesprochen.

Dieses hochinteressante und unerwartete Resultat der fortgesetzten Krebsübertragungen ist für Forscher und Pathologen eine brennende Streitfrage geworden. Es scheint ja ohne weiteres sehr schwer, eine genügende Interpretation von einem solchen Phänomen zu geben und zu erklären, wie und warum es nur bei einigen seltenen Fällen vorgekommen ist.

Über vier Punkte besteht heutzutage jedoch zwischen den Krebsforschern eine gewisse Übereinstimmung, und zwar: 1. in der Annahme, daß die Neubildungen, bei welchen das Phänomen beobachtet wurde, wirkliche Tumoren und nicht Granulome sind. 2. Daß die Sarkomentwicklung bei echten Karzinomen, d. h. bei Tumoren, die nicht ursprünglich Mischtumoren waren, vorgekommen ist. 3. Daß

kein genügender Grund dafür besteht, eine direkte Umwandlung der Karzinomzellen in Sarkomzellen anzunehmen. 4. Daß die Sarkomentwicklung aus den bindegewebigen Zellen des Stromas hervorgeht.

Damit fangen aber erst die Schwierigkeiten an. Das Stützgewebe der überimpften Tumoren geht gewöhnlich zugrunde und das neue Stroma wird vom Wirtstier geliefert; die wiederholte Übertragung hätte theoretisch nichts damit zu tun. Ehrlich und Apolant[1]) „hielten es von vornherein für das Wahrscheinlichste, daß die Sarkomentwicklung auf einer Reizwirkung beruht, die durch eine irgendwie geartete chemische Umwandlung der Karzinomzelle veranlaßt wird“, und außerdem auf einer gewissen Prädisposition des Bindegewebes einzelner Wirtstiere. Bei einer Übersicht sämtlicher Einzelheiten ist Haaland zu dieser Schlußfolgerung gekommen: Die Entwicklung des Sarkoms, unter experimentellen Bedingungen, ist auf eine Umwandlung der Stromazellen zurückzuführen; diese bekommen nach besonderen biologischen Veränderungen, deren Natur vorläufig nicht zu bestimmen ist, anfangs die Fähigkeit, bei der Transplantation am Leben zu bleiben und sich neuen Lebensbedingungen anzupassen, nach und nach wird die Wachstumskraft dieser Stromaelemente größer und endlich nehmen sie deutliche, bösartige Eigenschaften an. Es ist möglich, daß die Regenerationskraft der biologisch veränderten Stromazellen durch die dauernde Reizung der Karzinomzellen vergrößert wird.

Hierbei ist der Fall Russel's von besonderem Interesse. In seinem Tumor „100“ ist es möglich, die Sarkomentwickelung konstant zu erlangen, wenn das progressive Wachstum ungefähr 50 Tage lang in derselben Maus erhalten wird. Zwischen Haaland's und Russel's Fällen besteht der Unterschied hauptsächlich darin, daß, während bei Haaland die wiederholte Übertragung den Prozeß zu fördern scheint, sie ihn im Tumor „100“ verhindert.

Was die Immunitätsfrage betrifft, will ich nur auf einige hauptsächliche Punkte weisen. Die Möglichkeit, Tiere so zu modifizieren, daß die Inokulation von intakten Tumorzellen in diesen Tieren kein Geschwulstwachstum hervorruft, ist an sich sehr wertvoll; die gemachten Versuche gestatten aber noch nicht eine allgemeine Synthesis aufzustellen. Zwischen den Resultaten der verschiedenen Forscher bestehen noch einige Widersprüche, welche nur die Zeit und neue, genauere Versuche heben können. Es kommt noch hinzu, daß in Experimenten dieser Art die Übereinstimmung in Rasse, Alter, Gewicht und allgemeiner Gesundheit der Vorbehandelten und der Kontrolltiere, die gleichmäßige Verteilung und Dosierung des Impfmaterials, das Zeitintervall zwischen Vorbehandlung und prüfender Geschwulstimpfung, eine sehr große Rolle spielen. Auch die Natur des zum Immunisationszweck gebrauchten Materials ist wichtig. Ich habe schon vorher erwähnt, daß es bei jeder Übertragung eine gewisse Anzahl Tiere gibt, bei denen nach einem kurzen Wachstum die kleinen entstandenen Knötchen rasch absorbiert werden; solche Tiere sind gegen eine zweite Impfung desselben Tumors resistent resp. immun; diese Immunität kann durch wiederholte Impfungen verstärkt werden, so daß die Tiere nachher hochimmun sind. Diese Form der Immunität ist nach Bashford spezifisch, und zwar: am stärksten ausgesprochen gegen spätere Nachimpfungen desselben Tumors,

[1]) Ehrlich, Amsterdamer Vortrag.

welcher vorher absorbiert wurde, weniger ausgesprochen gegen andere Tumoren von ähnlicher Histogenese, und noch weniger gegen Tumoren von verschiedener Histogenese.

Nach Ehrlich ist im Gegenteil die Schutzwirkung allgemeiner Natur; es besteht nach ihm eine Panimmunität, welche nicht nur zwischen verschiedenen Karzinomen oder Sarkomen, sondern auch zwischen Karzinom und Sarkom gleich stark ist.

Außer der erwähnten Immunisierungsmethode kennen wir jetzt auch andere. Bashford hat demonstriert, daß Tiere gegen Geschwulstimpfungen durch Einspritzung von Blut von Tieren derselben Art resistent gemacht werden können. Schöne hat gezeigt, daß auch Emulsionen von Embryonen von Tieren derselben Art eine immunisatorische Kraft besitzen; nach der englischen Schule ist namentlich Embryonenhaut gegen Plattenepithelkrebse geeignet.

Bashford nimmt außerdem an, daß die durch normale Gewebe derselben Tierart hervorgerufene Resistenz um so stärker ist, je näher das Normalgewebe histologisch mit dem Impftumor verwandt ist. Nach Borrel und Bridé haben auch die Milz und die Leber eine ziemlich große immunisatorische Kraft. Voglom hat im Londoner Laboratorium demonstriert, daß Tiere mit ihrer eigenen Milz immunisiert werden können. —

Vorläufige Mitteilungen u. Autoreferate.

Über Veränderungen des Kolons im Röntgenbild bei chronischer Obstipation.

Von Privatdoz. Dr. H. Wichern, Leipzig.

(Vortrag in der Medizinischen Gesellschaft zu Leipzig am 21. Juni 1910.)

Auf die praktische Bedeutung der Lage-, Form- und Größen-Veränderungen des Kolons und auf ihre Beziehungen zur chronischen Obstipation hat zuerst Curschmann nachdrücklich hingewiesen. Während bisher am Lebenden der Nachweis solcher Veränderungen des Dickdarms durch Palpation oder Stäbchenperkussion schwierig und zweifelhaft war, gibt uns jetzt das Röntgenverfahren mit Hilfe der Wismut-Mahlzeit oder des Wismut-Einlaufs die Möglichkeit, den ganzen Verlauf des Kolons festzustellen und die Veränderungen dieses Darmteiles besser als früher zu manchen Krankheitsbildern in Beziehung zu setzen. Für die chronische Obstipation kommen Dickdarmstenosen, ferner bedeutende Erweiterungen des Colon sigmoideum in Betracht. Häufiger aber als die erheblichen Veränderungen, die bei der sog. „Hirschsprung'schen Krankheit" am S. romanum zu finden sind, werden mäßige Verlängerungen und Erweiterungen des untersten Dickdarmabschnittes beobachtet. An einer Zahl von Fällen ließ sich zeigen, daß solche „Schlingenbildung" des S. romanum recht oft mit hartnäckiger Stuhlträgheit einhergeht, wenn es auch Leute gibt, die trotz dieser Darmaffektion doch stets regelmäßigen Stuhl haben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß zur Erzeugung der Kotstauung in solchen Fällen noch ein gewisser Klappenmechanismus hinzutreten muß, wie er in vollkommener Weise neuerdings öfter bei Hirschsprung'scher Krankheit nachgewiesen wurde. Das Röntgenverfahren hat weiterhin gezeigt, daß chronische Obstipation und Lageveränderungen des Dickdarms häufig zusammentreffen; man kann dabei zwischen einem gewundenen Verlauf des Querkolons und einer Tieflagerung dieses Darmteiles, wobei dann das Colon ascendens verkürzt oder umgeschlagen ist,